

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Infeksi

2.1.1 Definisi Infeksi

Infeksi adalah sebuah proses transmisi hingga multiplikasi agen penyebab infeksi kedalam tubuh host (Carroll *et al.*, 2016). Infeksi merupakan suatu keadaan yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen, dengan/tanpa disertai gejala klinik. (Perdalin, 2017).

2.1.2 Etiologi Infeksi

Gejala klinik yang muncul dari infeksi disebabkan oleh zat toksik yang dihasilkan mikroba maupun gangguan secara langsung yang dilakukan oleh mikroba (Perdalin, 2011). Mikroorganisme penyebab Infeksi adalah bakteri, virus, jamur, dan juga protozoa. Apabila merujuk dari penyebab infeksi maka untuk menangani infeksi tersebut dapat diberikan terapi obat antimikroba seperti antibiotik, antivirus, antijamur, serta antiprotozoa (Dipiro *et al.*, 2008).

2.1.3 Epidemiologi Infeksi

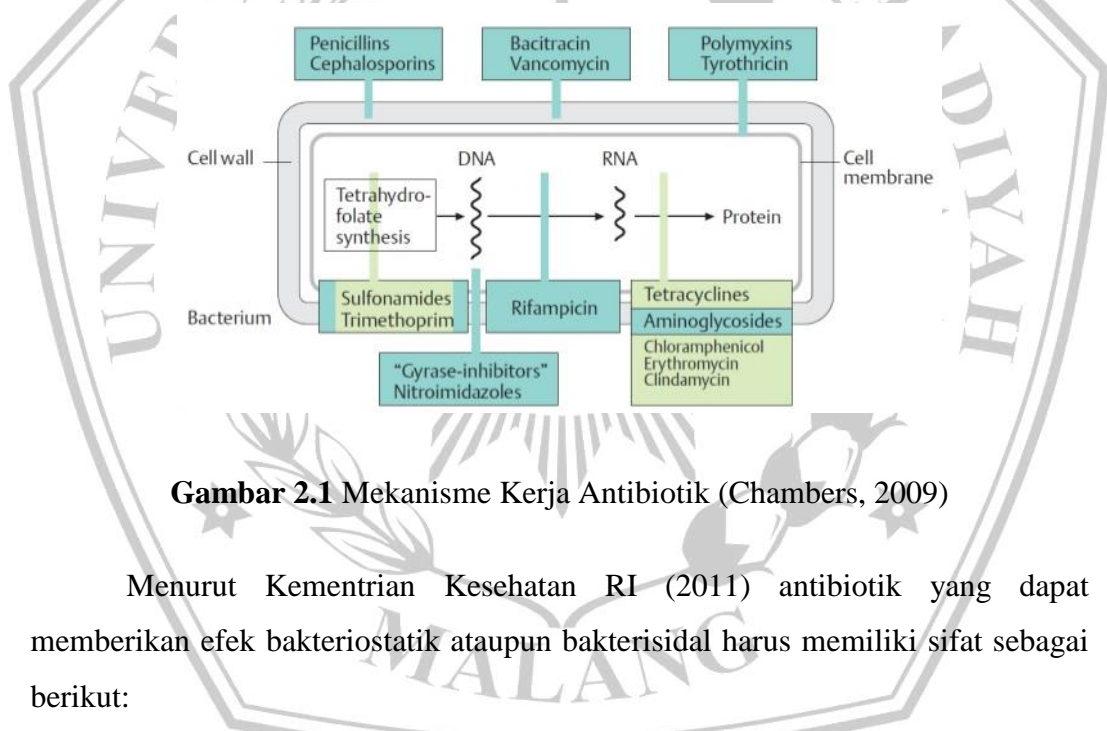
Menurut WHO pada tahun 2019 tercatat Sembilan jenis infeksi dengan angka kejadian tertinggi yang mengancam kesehatan masyarakat. Sembilan jenis infeksi tersebut yaitu demam kuning (*yellow fever*), pes atau sampar, kolera, meningitis, demam berdarah, influenza, *African trypanosomiasis*, HIV/AIDS, dan leishmaniasis. Penyebab sembilan jenis infeksi tersebut menjadi Sembilan infeksi dengan angka kejadian tertinggi adalah pola epidemiknya yang rumit, kemampuan mereka untuk mengembangkan strain baru, dan kecenderungan mereka untuk menyebar dengan cepat ke lokasi baru (WHO, 2018). Infeksi merupakan salah satu penyakit yang terdapat dalam sepuluh peringkat teratas penyebab kematian. Terdapat tiga jenis infeksi teratas penyebab kematian, tiga macam infeksi tersebut adalah infeksi saluran pernapasan bawah (3,0 juta kematian), infeksi diare (1,4 juta kematian), dan tuberkulosis (1,3 juta kematian) (WHO, 2018). Asia tenggara tergolong kawasan padat penduduk, yang mana keadaan ini meningkatkan resiko persebaran penyakit menular, termasuk infeksi. Terdapat beberapa penyakit infeksi menular yang mengalami peningkatan antara lain pneumonia, infeksi diare, hepatitis dan filariasis (Riset Kesehatan Dasar, 2018) Sehingga di negara –

negara Asia Tenggara termasuk di Indonesia penggunaan antibiotik sangatlah tinggi. Penggunaan antibiotik yang sangat tinggi ini kurang diimbangi dengan penggunaan obat anti infeksi yang berkualitas tinggi. Keadaan ini memicu peningkatan resiko terjadinya resistensi berbagai obat anti infeksi seperti *artemisinin-resistant malaria* dan *multidrug-resistant TB* (Paris and White, 2017).

2.2 Tinjauan Antibiotik

Antibiotik adalah suatu zat yang dapat mencegah pertumbuhan mikroorganisme, zat ini diperoleh dari berbagai macam spesies mikroorganisme seperti bakteri, jamur dan protozoa (Chambers, 2006). Antibiotik merupakan senyawa sintetik yang diperoleh dari organisme hidup yang mana dapat menekan kehidupan mikroorganisme (Siswandono, 2016).

2.2.1 Mekanisme Kerja Antibiotik



Gambar 2.1 Mekanisme Kerja Antibiotik (Chambers, 2009)

Menurut Kementerian Kesehatan RI (2011) antibiotik yang dapat memberikan efek bakteriostatik ataupun bakterisidal harus memiliki sifat sebagai berikut:

- Memiliki aktivitas mikrobiologi mampu untuk berikatan pada tempat ikatan yang spesifik seperti pada ribosom atau ikatan penisilin pada protein.
- Berada pada kadar yang cukup tinggi pada tempat infeksi.
- Berikatan pada tempat ikatan yang spesifik pada waktu yang cukup untuk memberikan efek yang adekuat.

- d. Memiliki kadar hambat minimal yang menggambarkan seberapa besar kadar minimal antibiotik yang harus diberikan agar dapat menghambat pertumbuhan bakteri.

Berikut macam mekanisme kerja antibiotik (Chambers, 2006):

- a. Menghambat sintesis dinding sel bakteri: Contoh antibiotik yang bekerja dengan mekanisme kerja ini adalah golongan β -laktam (penisilin, sefalosporin, dan karbapenem), basitrasin, sikloserin dan vankomisin.
- b. Meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri sehingga mengakibatkan kebocoran materi intraselular. Contoh antibiotik yang bekerja dengan mekanisme kerja ini adalah polimiksin.
- c. Menghambat sintesis protein pada bakteri secara ireversibel dengan cara menurunkan aktivitas subunit ribosom 30S atau 50S. Contoh antibiotik yang bekerja dengan mekanisme kerja ini adalah kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, klindamisin, streptogramin, dan linezolid.
- d. Menghambat sintesis protein dengan mengikat subunit ribosom 30S mekanisme ini bersifat bakterisidal seperti antibiotik golongan aminoglikosida.
- e. Menghambat proses metabolisme pada bakteri seperti menghambat kerja enzim RNA polymerase oleh antibiotik golongan rifampisin, selain itu proses metabolisme lain yang dapat dihambat adalah hambatan terhadap enzim topoisomerase oleh antibiotik golongan kuinolon.
- f. Menghambat kerja enzim peting dalam proses metabolisme folat. Contoh antibiotik yang bekerja dengan mekanisme kerja ini adalah antibiotik golongan trimetopim dan sulfonamide

2.2.2 Farmakokinetik Antibiotik

Farmakokinetika antibiotik menggambarkan nasib obat setelah masuk kedalam tubuh. Setelah antibiotik masuk kedalam tubuh antibiotik mengalami beberapa tahap farmakokinetik, tahap tahap tersebut ialah Absorpsi Distribusi Metabolisme dan Ekskresi atau lebih sering dikenal dengan singkatan ADME. Proses di setiap tahapan farmakokinetik berperan penting terhadap efektifitas antibiotik (Gallacher dan MacDougall, 2018).

Absorpsi merupakan istilah yang dapat digunakan untuk semua rute pemberian obat. Presentase obat yang telah berada pada aliran darah disebut dengan bioavailabilitas. Karena pada beberapa antibiotik memiliki bioavailabilitas nol, hal ini dimanfaatkan untuk menekan pertumbuhan bakteri yang terdapat pada GIT (Gallacher dan MacDougall, 2018). Terdapat tiga faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi antibiotik yaitu makanan, keasaman asam lambung, dan agen kelating. Terdapat beberapa antibiotik yang dapat diserap secara optimal pada pH asam, sehingga sebaiknya pemberian antibiotik ini tidak bersamaan dengan obat-obatan yang meningkatkan pH seperti antasida, PPI, dan agonis reseptor H-2. Sedangkan antibiotik golongan tetrasiklin dan fluoroquinolon dapat mengikat mineral seperti besi, kalsium, aluminium, dan seng. Sehingga pemberiannya sebaiknya tidak bersamaan dengan mineral atau suplemen. Berikut daftar antibiotik yang digolongkan berdasarkan yang dapat mempengaruhi absorpsinya (Gallacher dan MacDougall, 2018):

- a. Meningkat dengan adanya makanan: Posakonazol (Suspensi), Intrakonazol (Kapsul), Atazanavir, Darunavir, Rilpivirine.
- b. Sebaiknya tidak diberikan bersama makanan: Vorikonazol, Itrakonazol (Larutan), Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide.
- c. Sebaiknya tidak diberikan bersama dengan obat yang meningkatkan pH lambung: Itrakonazol, Posaconazol (Suspensi) Atazanavir, Rilpivirine.
- d. Sebaiknya tidak diberikan bersama dengan mineral: Fluoroquinolon dan Tetrasiklin.

Distribusi adalah tahapan obat memasuki aliran darah menuju tempat aksi. Pada tempat aksi konsentrasi antibiotik bisa serupa, lebih atau kurang dibandingkan konsentrasi antibiotik saat berada di aliran darah. Faktor yang memengaruhi distribusi antibiotik ke tempat aksinya yaitu sifat fisiokimia masing-masing antibiotik seperti sifat lipofilitas, ukuran molekul, maupun muatannya. Selain itu distribusi antibiotik juga dipengaruhi oleh ikatan antibiotik dengan protein yaitu albumin. Antibiotik yang telah berikatan dengan albumin akan sulit berpenetrasi ke dalam jaringan sebagai tempat aksi antibiotik, sehingga antibiotik tidak dapat memberikan efeknya di tempat aksi. Yang tidak kalah penting faktor aliran darah yang baik pada pasien juga mempengaruhi distribusi antibiotik menuju tempat

aksi. Pada pasien dengan infeksi yang telah terbentuk abses dapat menurunkan distribusi antibiotik dengan konsentrasi yang cukup untuk memunculkan efikasi, karena abses sendiri dapat menghambat aliran darah pasien. Untuk kasus pasien obesitas diberikan antibiotik dengan dosis yang disesuaikan berat badan pada masing masing pasien (Gallacher dan MacDougall, 2018).

Metabolisme seperti jenis obat yang lain antibiotik dikeluarkan oleh tubuh bersama dengan urin, tinja, atau bahkan pada bentuk aslinya. Sebelum diekskresikan antibiotik mengalami metabolisme, ditempat dimana antibiotik dimetabolisme inilah seringkali ditemukan kadar antibiotik dalam konsentrasi tinggi (Gallacher dan MacDougall, 2018).

Antibiotik yang mengalami metabolisme secara luas adalah substrat dari metabolisme obat oleh enzim. Substrat ini berpotensi berinteraksi dengan obat lain maupun enzim enzim yang bekerja memetabolisme obat lain (Gallacher dan MacDougall, 2018).

2.2.3 Penggolongan Antibiotik

Terdapat banyak sekali jenis antibiotik berdasarkan luas spektrum kemampuan antibiotik untuk membunuh mikroorganisme, farmakodinamika, dan struktur kimia antibiotik (Gumbo, 2011). Klasifikasi antibiotik yang paling umum digolongkan berdasarkan luas spektrum aktivitas, mekanisme atau cara kerja, dan struktur molekulnya dari antibiotik (Ebimieowei & Ibemologi, 2016).

2.2.3.1 Luas Spektrum

Antibiotik yang dikelompokkan berdasarkan luas spektrum kemampuan antibakteri untuk menghambat pertumbuhan hingga membunuh bakteri dibagi menjadi dua, yaitu antibiotik spektrum luas yang dapat membunuh bakteri dari berbagai spesies, dan antibiotik spektrum sempit yaitu antibiotik yang dapat membunuh beberapa jenis spesies bakteri saja (Oliphant, 2016).

2.2.3.2 Farmakodinamik

Terdapat tiga jenis farmakodinamik antibiotik yang bertanggung jawab terhadap aktifitas bakterisidal antibiotik yaitu *time-dependence* terkait seberapa lama antibiotik dipaparkan yang berada diatas batas Kadar Hambat Minimal (KHM) antibiotik, dan *concentration-dependence* berkaitan seberapa besar

konsentrasi antibiotik yang diberikan, semakin tinggi kadar antibiotik yang diberikan semakin tinggi sifat bakterisidal antibiotik, biasanya kadar yang diberikan pada antibiotik kelompok ini adalah 10 kali lipat KHM, serta yang terakhir adalah efek presisten yang berkaitan dengan *Post-Antibiotic Effect* (PAE). PAE sendiri adalah hambatan pertumbuhan yang dilakukan antibiotik terhadap bakteri secara presisten setelah pemberian antibiotik (Kemenkes RI, 2011). Berdasarkan kelompok farmakodinamikanya, antibiotik dibagi menjadi dua pula yaitu antibiotik *time-dependence* seperti β -laktam, makrolida, klindamisin, glikopetida, tetrasiklin, linezolid, flusitosin. Dan golongan kedua adalah *concentration-dependence* seperti aminoglikosida, flourkuinolon, daptomisin, ketolida, metronidazol, *amphotericin B* (Gallacher dan MacDougall, 2018).

2.2.3.3 Struktur Kimia

Antibiotik dikelompokkan berdasarkan struktur kimianya dibagi menjadi 7 kelompok, yaitu beta-laktam, aminoglikosida, tetrasiklin, makrolida, linkomisin, kuinolon, kloramfenikol. Dari ke tujuh kelompok ini memiliki mekanisme kerja yang berbeda disetiap kelompoknya (Katzung, 2007).

a. Beta-laktam: Mekanisme kerja golongan beta-laktam adalah mengganggu proses akhir pada sintesis peptidoglikan, yaitu menghambat heteropolimer yang berperan penting dalam stabilitas mekanik dinding sel bakteri. Antibiotik yang termasuk dalam golongan antibiotik beta-laktam adalah golongan sefalosporin, golongan monosiklik, dan golongan penisilin (Tjay & Rahardja, 2007). Mekanisme kerja antibiotik beta-laktam dengan cara menghambat sintesis peptidoglikan, yang mengakibatkan terjadinya lisis intraselular pada sel bakteri bakteri (Siswandono, 2016). Dalam mekanisme kerjanya antibiotik golongan beta laktam menghambat peptidoglikan peptidase, sehingga antibiotik golongan ini penggunaannya terbatas untuk bakteri yang memiliki dinding sel dengan lapisan peptidoglikan. Pada bakteri Gram negatif antibiotik beta laktam harus dapat menembus lapisan luar dinding sel sebelum sampai pada lapisan peptidoglikan dan bekerja disana. Permeabilitas antibiotik golongan beta laktam tergantung seberapa besar ukuran molekul antibiotik, sifat hidrofobik antibiotik karena lapisan membran terluar dinding sel bakteri berupa polisakarida dan lipoprotein-

phospholipid yang bersifat hidrofobik, dan *electrical charge* (Tozuka dan Murakawa, 2007).

Terdapat tiga kemungkinan yang menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik golongan beta-laktam, pertama karena bakteri menghasilkan beta laktamase, kedua mengubah bentuk target antibiotik, ketiga dengan cara mengubah membran terluar dari dinding bakteri sehingga dapat menurunkan permeabilitas antibiotik menuju lapisan peptidoglikan bakteri (Tozuka dan Murakawa, 2007).

Antibiotik yang dikelompokkan dalam kelompok antibiotik beta laktam adalah yaitu penisilin, sefalosporin, dan karbapenem (Gumbo, 2011).

a) Penisilin merupakan antibiotik dengan waktu paruh singkat yaitu kurang dari dua jam, sehingga diberikan dosis *multiple times per day*. Antibiotik penisilin sulit untuk diabsorpsi bahkan pada sediaan dengan rute per oral. Terdapat dua hal yang mempengaruhi stabilitas antibiotik penisilin yaitu pH asam pada lambung, dan adanya enzim penisilinase, yang mana kedua faktor ini dapat menyebabkan terbuarnya cincin beta laktam sehingga penisilin tidak lagi aktif (Siswandono, 2016). Mekanisme kerja golongan penisilin sama dengan golongan lain pada kelompok beta laktam yaitu menghambat proses sintesis peptidoglikan yang menginisiasi terjadinya autolitik sehingga bakteri mati karenanya. Antibiotik golongan penisilin diklasifikasikan menjadi 4 yaitu Penisilin Natural (Penisilin G dan Penisilin V), Penisilin resisten betalaktamase (methisilin, dikloksasilin, flukoksasilin), Aminopenisilin (amoksisilin, ampicilin) dan Pseudopenisilin (mezlosilin, karbenisilin, tikarsilin) (Gumbo, 2011).

1. Penisilin Natural (Penisilin G dan Penisilin V)

Penggunaan antibiotik golongan ini efektif digunakan untuk bakteri *Treponema pallidum* dan kebanyakan bakteri *streptococcus*, selain itu antibiotik golongan penisilin moderat digunakan untuk bakteri *enterococcus*. Terdapat dua jenis antibiotik yang termasuk dalam golongan ini yaitu penisilin G yaitu antibiotik yang digunakan untuk terapi sifilis, dan penisilin V merupakan penisilin G dalam bentuk sediaan per oral (Gumbo, 2011). Penisilin V memiliki efektivitas lebih rendah dibandingkan dengan penisilin G. Stabilitas terhadap asam lambung penisilin V lebih baik dibandingkan dengan penisilin G, sehingga penisilin G diberikan secara parenteral (BPOM RI, 2014).

2. Penisilin resisten betalaktamase (methisilin, dikloksasilin, flukoxasilin) Resistensi natural penisilin (Penisilin G dan Penisilin V) terjadi karena bakteri spesies *Staphylococcus* dapat menghasilkan enzim beta laktamase, maka dilakukan modifikasi terhadap antibiotik penisilin yang lebih tahan terhadap enzim beta laktamase seperti nafcillin, oxacillin, dicloxacillin methicillin, cloxacillin. Antibiotik-antibiotik ini efektif untuk bakteri MSSA, *streptococci* dan tidak begitu efektif pada bakteri GNRs, enterococci, anaerobes, MRSA (Gumbo, 2011). Penisilin golongan ini memiliki bioavailabilitas yang cukup baik dan stabil terhadap asam lambung, namun absorpsi golongan penisilin ini terganggu dengan adanya makanan sehingga diberikan 1 jam sebelum atau sesudah makan (Beauduy & Winston, 2018).

3. Aminopenisilin (amoksisilin, ampicilin)

Aminopenisilin lebih larut air dan dapat menembus dinding sel bakteri Gram negatif. Aminopenisilin tidak efektif digunakan untuk menghambat bakteri pada spesies *staphylococcus*, dan juga pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotik golongan ini efektif digunakan untuk menghambat pertumbuhan bakteri spesies *Streptococcus* dan *Enterococcus*, bersifat moderat pada bakteri enterik GNRs, *Haemophilus* (Gallacher dan MacDougall, 2018).

Ampicilin merupakan antibiotik golongan aminopenisilin yang efektif menghambat pertumbuhan bakteri *Enterococcus faecalis* dan resisten terhadap bakteri *Enterococcus faecium*. Ampicilin diberikan dengan rute I.V sedangkan amoksisilin sering diberikan dengan rute pemberian per oral. Kedua antibiotik ini sering kali digunakan sebagai pengobatan alternatif untuk *Urinary Tract Infections* (UTIs) pada ibu hamil, karena kedua antibiotik ini memiliki kategori B untuk ibu hamil dan diekskresi melalui urin (Katzung, 2012). Namun dalam kasus ini dibutuhkan tes yang menunjukkan bakteri penyebab infeksi karena kedua antibiotik ini resisten terhadap bakteri *Escherichia coli*. Penggunaan antibiotik ada golongan Aminopenisilin sebaiknya dikombinasi dengan golongan aminoglikosida untuk terai infeksi serius seperti Endokarditis (Gallacher dan MacDougall, 2018).

4. Pseudopenisilin (mezlosilin, karbenisilin, tikarsilin)

Antibiotik golongan ini efektif untuk bakteri spesies *Streptococcus*, *Enterococcus* serta *P.aeruginosa* bersifat moderat pada bakteri enterik GNRs, *Haemophilus* (Gallacher dan MacDougall, 2018).

Sefalosporin merupakan antibiti yang memiliki mekanisme kerja menghambat dinding sel bakteri. Antibitik golongan Sefalosporin memiliki ketahanan terhadap enzim beta lactamase yang lebih baik dibandingkan dengan golongan Pensilin (Beauduy & Winston, 2018).

b) Sefalosporin diklasifikasikan menjadi beberapa generasi yang didasarkan pada aktivitas luas spectrum (Gallacher dan MacDougall, 2018).

1) Generasi pertama (sefazolin, sephaleksin, sefadroksil, sefalotin) Generasi pertama sefalosporin sering digunakan dirumah sakit sebagai profilaksis terjadinya infeksi luka operasi (ILO) (Gallacher dan MacDougall, 2018), karena generasi pertama sefalosporin memiliki aktivitas spektrum yang luas, murah, dan paling jarang menimbulkan efek samping. Antibiotik generasi ini efektif digunakan untuk mengatasi infeksi karena bakteri MSSA, bakteri pada spesies *Streptococcus* serta kurang efektif pada bakteri *Enterococci*, anaerob, MRSA, *Pseudomonas* (Beauduy & Winston, 2018). Sefalosporin generasi pertama tahan terhadap enzim beta lactamase luar sel yang dihasilkan oleh *S.aureus* namun tidak dengan enzim beta lactamase yang dihasilkan oleh bakteri Gram negative (Siswandono, 2016).

2) Generasi kedua (sefuroksim, sefoksitin, sefotetan, sefprozil, sefmetazole, sefonisid, sefamandole, sefaklor). Sefalosporin generasi ke dua lebih sensitif terhadap bakteri Gram negatif, serta lebih tahan terhadap beta laktamase dibandingkan dengan generasi pertama, meskipun kurang sensitif terhadap bakteri Gram positif namun terapi antibiotik ini tetap digunakan. generasi ini efektif digunakan untuk mengatasi infeksi karena bakteri enterik GNRs, *Haemophilus*, *Neisseria* dan kurang efektif untuk bakteri spesies *Enterococcus*, MRSA, *Pseudomonas* (Gallacher dan MacDougall, 2018). Sefalosporin generasi kedua banyak digunakan untuk mengatasi infeksi saluran pernafasan bagian bawah, sinusitis, otitis, pneumonia, infeksi anaerobik campuran seperti peritonitis,cdi diverticulitis, dan penyakit radangk panggul (Deck & Winston, 2015). Antibiotik pada generasi ini memiliki kesamaan aktivitas yaitu sensitif terhadap

bakteri anaerob, sebagai contoh sefamiksin digunakan untuk mengatasi infeksi di *Gastro Intestinal Track* (GIT) (Gallacher dan MacDougall, 2018). serta sefoksitin dan sefotetan yang digunakan sebagai antibiotik profilaksis untuk bedah *abdomen* namun, sefalosporin generasi kedua kurang aktif terhadap *enterokokus* atau *P. auroginosa* (Katzung, 2012). Antibiotik golongan sefalosporin baik generasi satu maupun generasi dua tidak dapat menembus *Blood Brain Barrier* sehingga antibiotik dari kedua generasi ini tidak digunakan untuk terapi infeksi CNS (Gallacher dan MacDougall, 2018). Namun kemampuan menembus cairan serebrospinal generasi kedua lebih baik dibandingkan dengan generasi pertama (Siswandono, 2016).

3) Generasi ke tiga (seftriakson, sefotaksime, seftazidime, sefdinir, sefpodoksime, sefiksim, seftibuten). Sefalosporin generasi ketiga memiliki sensitivitas lebih tinggi dibandingkan dua generasi sebelumnya terhadap bakteri Gram negatif serta resisten, lebih tahan terhadap enzim beta laktamase, namun kurang sensitif terhadap bakteri Gram positif dibandingkan dengan yang dua generasi sebelumnya (Siswandono, 2016). Antibiotik golongan sefalosporin generasi tiga ini berbeda dengan generasi ke dua, generasi ke tiga dapat menembus *blood brain barrier* (BBB) dan tahan terhadap enzim beta laktamase (Beauduy & Winston, 2018), sehingga generasi ini dapat digunakan untuk terapi infeksi CNS, antibiotik seperti Seftriakson, Sefotaksime, Seftazidime. Seftriaxone adalah antibiotik yang diekskresikan melalui ginjal, dan pankreas, hal ini tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis pada pasien yang mengalami disfungsi ginjal (Deck & Winston, 2015). Terdapat pertimbangan sehingga seftriaxone sebaiknya tidak digunakan untuk pasien berusia muda yaitu seftriaxone dapat berinteraksi dengan obat-obatan yang mengandung kalsium menyebabkan terjadinya timbunan kristal penyebab *hyperbilirubinemia*. Sehingga untuk pasien berusia muda terapi seftriakson dapat digantikan dengan sefotaksime (Gallacher dan MacDougall, 2018).

4) Generasi ke empat (Sefepim). Generasi ke empat Sefalosporin ini efektif baik untuk bakteri Gram positif maupun Gram negatif. Khususnya efektif untuk bakteri MSSA, streptococcus, *Pseudomonas*, enteric GNRs. Serta kurang efektif digunakan untuk bakteri enterococcus, anaerob, MRSA. Sefepim ini lebih tidak

resisten terhadap GNR dibandingkan dengan sefalosporin generasi ke tiga (Gallacher dan MacDougall, 2018). Sefepim dieliminasi di ginjal dengan waktu paruh 1 – 2 jam (Pottinger, Reller, & Ryan, 2014).

c) Karbapenem (imipenem/cilastatin, meropenem, ertapenem, doripenem). Karbapenem juga memiliki cincin beta laktam seperti pada golongan penisilin maupun sefalosporin namun golongan karbapenem memiliki atom S yang berikatan dengan atom C-3. Aktivitas antibakteri golongan karbapenem tergantung pada tegangan cincin dan efek elektronik dari ikatan rangkap yang berdekatan (Siswandono, 2016). Karbapenem memiliki aktivitas yang baik dalam menembus jaringan dan cairan tubuh, termasuk cairan serebrospinal. Pasien dengan gangguan ginjal harus diperhatikan dosisnya karena semua dieksresikan oleh ginjal (Katzung, 2012). Karbapenem tergolong antibiotik dengan aktivitas spektrum luas sehingga dapat digunakan sebagai terapi untuk beberapa tipe infeksi nosokomial, khusus nya diberikan untuk pasien yang telah diberikan berbagai macam antibiotik dari kelas antibiotik yang lain. Namun penjelasan tersebut dikecualikan untuk Ertapenem (Gallacher dan MacDougall, 2018).

b. Aminoglikosida: Merupakan antibiotik yang dihasilkan dari fungi *Micromonospora* dan *Streptomyces* (Katzung, 2007). Antibiotik yang termasuk Aminoglikosida adalah gentamisin, tobramisin, amikasin, streptomisin, dan spektinomisin. Antibiotik golongan aminoglikosida ini dapat diberikan dan bekerja secara sinergis dengan baik bersama antibiotik golongan beta laktam dan glikopeptida untuk meningkatkan efikasi antibiotik (Gallacher dan MacDougall, 2018). Mekanisme kerja dari golongan Aminoglikosida adalah menghambat proses sintesis protein dengan cara membentuk ikatan antara aminoglikosida dengan ribosom bakteri yaitu pada subunit 30S yang menyebabkan kegagalan atau kekeliruan dalam pembacaan gen sehingga terjadi kesalahan dalam formasi protein bakteri (Gallacher dan MacDougall, 2018). Pada umumnya merupakan senyawa bakterisid, dapat menghambat pertumbuhan bakteri Gram positif maupun Gram negatif. Tidak diabsorpsi oleh saluran cerna sehingga untuk pemakaian sistemik tidak dapat diberikan secara peroral melainkan melalui rute parenteral biasanya melalui injeksi intra muscular (Siswandono, 2016).

Antibiotik golongan aminoglikosida khususnya gentamisin biasanya dikombinasikan dengan golongan beta laktam untuk mengatasi infeksi serius yang disebabkan oleh bakteri Gram positif, infeksi tersebut seperti endokarditis, osteomyelitis, dan sepsis. Sedangkan untuk antibiotik lainnya yang juga dikombinasikan dengan beta laktam bertujuan untuk mengatasi infeksi serius yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif. Infeksi yang diterapi dengan kombinasi antara aminoglikosida dan beta laktam adalah febrile neutropenia, sepsis, *exacerbations of cystic fibrosis*, dan *ventilator associated pneumonia*. Selain dikombinasikan dengan golongan beta laktam, aminoglikosida juga dikombinasikan dengan antibiotik dari golongan lain, biasanya tujuan dari kombinasi tersebut adalah untuk menangani infeksi *Mycobacterium tuberculosis* atau mycobacteria yang lain seperti streptomycin dan amikacin (Gallacher dan MacDougall, 2018). Aminoglikosida tidak dapat menembus Blood Brain Barrier (BBB) sehingga berada di tulang dan cairan synovial (Beauduy & Winston, 2018).

c. Tetrasiklin: Tetrasiklin termasuk golongan antibiotik dengan aktivitas spektrum luas, antibiotik golongan ini biasanya digunakan sebagai terapi alternatif untuk infeksi saluran respirasi serta digunakan sebagai terapi pilihan (*drug of choice*) dari infeksi tak umum lainnya. Antibiotik yang masuk kedalam golongan tetrasiklin adalah doksisisiklin, minosiklin, tetrasikline, tigesiklin (glisilsiklin), yang mana tigesiklin (glisisiklin) mencegah terjadinya mekanisme resistensi pada tetrasiklin (Gallacher dan MacDougall, 2018).

Mekanisme kerja dari antibiotik golongan tetrasiklin dengan cara golongan antibiotik tetrasiklin berikatan dengan ribosom bakteri pada subunit 30S yang menyebabkan terjadinya hambatan *docking* transfer RNA yang membawa asam amino yang digunakan dalam proses elongasi rantai protein (Gallacher dan MacDougall, 2018). Tetrasiklin dapat digunakan untuk pengobatan atau profilaksis infeksi protozoa, pneumonia, jerawat, eksaserbasi bronkitis, penyakit Lyme, leptospirosis, infeksi saluran kemih dan beberapa infeksi mycobacterial nontuberculous (Deck & Winston, 2015).

Antibiotik yang termasuk dalam golongan tetrasiklin adalah klarithromisin, azithromisin, erythromisin, telithromisin (ketolida). Antibiotik

antibiotik (kecuali azithromisin) ini poten meninhibisi *drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes* (Gallacher dan MacDougall, 2018). Mayoritas Antibiotik dari golongan ini diberikan secara peroral kecuali tigesiklin secara intravena. Doksisisiklin dan minosiklin memiliki bioavaibilitas hampir 100% (Beauduy & Winston, 2018).

d. Makrolida: Antibiotik golongan makrolida merupakan antibiotik yang sensitif terhadap bakteri Gram positif. Waktu paruh antibiotik golongan makrolida terhitung singkat, sehingga meningkatkan anjuran penggunaannya hal ini menyebabkan antibiotik golongan tersebut sebaiknya tidak digunakan dalam jangka waktu yang panjang karena dapat meningkatkan resiko resistensi (Katzung, 2007). Mekanisme kerja antibiotik golongan makrolida yaitu dengan membentuk ikatan dengan ribosom bakteri di subunit 50S yang menyebabkan terjadinya hambatan penambahan asam amino dalam proses elongasi rantai protein (Gallacher dan MacDougall, 2018). Makrolida merupakan golongan antibiotik yang bersifat bakteristatik yang sebaiknya tidak digunakan untuk terapi infeksi yang memiliki aktivitas sidal seperti meningitis dan endokarditis. Eritromisin digunakan untuk indikasi infeksi saluran pernafasan, pneumonia, faringitis, infeksi kulit dan jaringan lunak, dan profilaksis endokarditis (Deck & Winston, 2015). Antibiotik golongan makrolida termasuk kedalam antibiotik yang memiliki aktivitas spektrum yang luas sehingga golongan ini sering digunakan untuk terapi infeksi pneumonia. Namun terdapat banyak kasus resistensi antibiotik golongan makrolida terhadap *S.Pneumonia*. Sehingga penggunaan antibiotik ini dalam terapi pneumonia sebaiknya dikombinasi dengan golongan beta laktam atau digantikan dengan antibiotik pada golongan lain (Gallacher dan MacDougall, 2018).

e. Linkosamida (Linkomisin HCl, Klindamisin HCl,): merupakan antibiotik bersifat bakteristatik pada konsentrasi rendah, dan bersifat bakteriosidal pada konsentrasi tinggi. Mekanisme kerja antibiotik pada golongan ini adalah dengan cara berikatan kuat pada ribosom subunit 50S bakteri serta menghambat kerja enzim peptidil transferase maka dapat menyebabkan terjadinya hambatan pembentukan ikatan peptida dan sintesis protein bakteri (Siswandono, 2016). Klindamisin diindikasikan untuk mengatasi infeksi pada kulit dan jaringan yang

disebabkan oleh streptokokus dan stafilocokus. Selain itu, klindamisin direkomendasikan untuk profilaksis pada pasien endokarditis dengan penyakit katup jantung dan memiliki sejarah resisten penisilin (Beauduy & Winston, 2018).

f. Kuinolon: Antibiotik golongan kuinolon efektif diberikan pada kasus infeksi yang terjadi di daerah saluran kemih (Katzung, 2007). Antibiotik golongan kuinolon sangat efektif untuk bakteri Gram negatif yang bersifat aerob. Dengan mekanisme kerja menghambat enzim topoisomerase II (DNA gyrase) dan topoisomerase IV sehingga menyebabkan sintesis DNA bakteri terhambat. Antibiotik yang termasuk dalam golongan kuinolon adalah siprofloksasin, enoksasin, lomefloksasin, levofloksasin, ofloksasin, dan pefloksasin. Florokuinolon seringkali digunakan untuk terapi infeksi saluran kemih infeksi jaringan lunak, tulang dan sendi dan infeksi saluran intra-abdomen dan infeksi saluran pernafasan atas dan bawah (Deck, Daniel H. 2015). Golongan ini terabsorpsi baik pada pemberian oral/ bioavailabilitasnya 80-95%. Siprofloksasin dan levofloxacin sudah disetujui oleh FDA untuk bisa dijadikan terapi pilihan untuk profilaksis dan terapi antraks (Beauduy & Winston, 2018).

g. Kloramfenikol: Antibiotik golongan kloramfenikol juga termasuk antibiotik yang memiliki spektrum kerja luas (Katzung, 2007). Antibiotik golongan kloramfenikol dapat menghambat sintesis protein dengan mengikat subunit ribosom 50S dari bakteri secara reversible (Beauduy & Winston, 2018). Kloramfenikol merupakan golongan antibiotik bersifat bakteristatik yang memiliki aktivitas dengan spektrum luas yang mana antibiotik ini efektif baik untuk bakteri Gram negatif dan positif maupun bakteri aerob dan anaerob. Sifat kloramfenikol yang mudah menembus membran sel menyebabkan antibiotik ini dapat didistribusikan secara luas hingga sistem saraf pusat dan cairan serebrospinal. Antibiotik kloramfenikol ditunjukkan untuk terapi tifus dan meningitis pada pasien yang sensitif terhadap terapi penisilin (Deck, Daniel H. 2015).

2.2.3.4 Terapi Antibiotik

a. Antibiotik Profilaksis

Antibiotik profilaksis adalah antibiotik yang diberikan saat belum terdapat tanda adanya infeksi pada pasien dengan tujuan untuk mencegah terjadinya

infeksi pada pasien yang beresiko tinggi mengalami infeksi. Pada pasien yang mendapatkan tindakan operasi dapat diberikan antibiotik profilaksis sebelum, sesaat, atau 24 jam paska operasi. Pada pasien yang mendapatkan tindakan operasi, di dalam ruang operasi antibiotik profilaksis diberikan 30-60 menit sebelum dilakukan insisi atau melalui iv drip selama 15-30 menit dengan dosis tunggal. Antibiotik harus diulang apabila pasien mengalami pendarahan lebih dari 1500ml atau lebih dari 30% *Estimated blood volume*=EBV. Pemberian antibiotik Profilaksis juga diulang jika lama operasi memanjang lebih menjadilebih dari 3 jam. (PPAB RSUD Dr. Soetomo, 2018). Antibiotik profilaksis diberikan pada pasien pasien yang memiliki imun rendah sehingga rentan mengalami infeksi yang menyebabkan kondisi pasien menurun (Gallagher & MacDougall, 2014).

b. Antibiotik Empiris

Antibiotik empiris adalah sebuah terapi antibiotik yang diberikan kepada pasien yang dengan atau diduga infeksi bacterial yang belum diketahui bakteri penyebab infeksi dan pola kepekaannya (RSUD dr Iskak Tulungagung, 2017). Antibiotik empiris adalah antibiotik yang diberikan pada pasien yang telah positif mengalami infeksi, namun bakteri penyebab infeksi belum diketahui. Karena bakteri penyebab infeksi belum diketahui maka pemberian antibiotik empiris didasarkan pada data epidemiologi, pola resistensi, kondisi pasien, ketersediaan, dan spektrum antibiotik. Dengan mengetahui data data tersebut maka dapat memperkirakan antibiotik yang sesuai untuk diberikan sebelum didapatkan hasil uji mikrobiologi untuk memastikan bakteri penyebab infeksi pada pasien (Kemenkes RI, 2011). Pemberian antibiotik empiris pada pasien adalah untuk mengeradikasi bakteri yang diduga sebagai penyebab infeksi sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi (PPAB RSSA, 2016).

Antibiotik empirik sebaiknya segera diberikan pada pasien dengan kondisi darurat atau kritis seperti pada pasien yang mengaami septik syok, pasien neutropenia febril, dan pasien dengan meningitis bakteri. Lama pemberian antibiotik empiris selama 48-72 jam, selanjutnya dilakukan pengkajian hasil pemeriksaan mikrobiologi dan pemeriksaan lain untuk menentukan bakteri penyebab infeksi (PPAB RSSA, 2016). Antibiotik empiris biasanya adalah antibiotik berspektrum luas yang mana pemberiannya disesuaikan dengan lokasi

terjadinya infeksi dan jenis mikroba yang paling sering menginfeksi di lokasi tersebut, pola resistensi bakteri pada fasilitas kesehatan tersebut dan informasi mengenai bakteri yang pernah menginfeksi pasien (Leekha *et al.*, 2011).

c. Antibiotik Definitif

Antibiotik definitif adalah terapi antibiotik pada pasien infeksi yang sudah diketahui bakteri penyebab dan pola kepekaannya (RSUD dr Iskak Tulungagung, 2017). Antibiotik definitif adalah antibiotik yang diberikan apabila sudah diperoleh hasil uji mikrobiologi dan sudah diketahui bakteri penyebab infeksi. Sehingga diberikan antibiotik lini pertama dengan spektrum sempit untuk mencegah terjadinya toksisitas, kegagalan terapi, kemungkinan terjadinya perkembangan resistensi dan pengeluaran biaya yang sia sia (Kemenkes RI, 2011). Tujuan pemberian terapi antibiotik definitif adalah untuk mengeradikasi bakteri penyebab infeksi (PPAB RSSA, 2016). Lama pemberian antibiotik definitif berdasarkan pada efikasi klinis untuk eradikasi bakteri sesuai diagnosis awal yang telah dikonfirmasi. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (IFIC, 2010; Tim PPRA Kemenkes RI, 2010). Dasar pemilihan jenis dan dosis antibiotik definitif yaitu berdasarkan efikasi, sensitivitas, kondisi pasien, biaya, dan minim risiko resistensi (Kemenkes RI, 2011).

2.3 Prinsip Penggunaan Antibiotik

Pemilihan antibiotik yang sesuai didasarkan pada faktor pasien dan faktor antibiotik. Selain itu hal yang tak kalah penting untuk diperhatikan dalam pemilihan antibiotik yang tepat adalah ketepatan diagnosa infeksi dan waktu yang tepat untuk dimulainya terapi antibiotik (Oliphant, 2016).

2.3.1 Faktor Pasien

Dalam pemilihan antibiotik yang tepat, faktor pasien baik untuk diperhatikan. Hal hal berkaitan dengan yang harus diperhatikan dalam memilih antibiotik yang tepat adalah umur, riwayat penggunaan antibiotik, riwayat alergi obat, identifikasi lokasi infeksi, gangguan fungsi hati dan ginjal, kondisi hamil atau menyusui, kondisi *immunocompromised*, kepatuhan, dan keparahan penyakit yang diderita oleh pasien (Oliphant, 2016; Leekha *et al.*, 2011).

Usia pasien adalah salah satu faktor penting yang harus diperhatikan dalam proses pemilihan antibiotik yang tepat. Usia pasien berkorelasi terhadap luas permukaan tubuh dan fungsi ginjal pasien, yang mana informasi mengenai keduanya digunakan untuk memperhitungkan kebutuhan dosis yang akan diberikan. Perhitungan dosis untuk pasien pediatri menggunakan data berat badan pasien sedangkan pada pasien geriatrik perhitungan dosis disesuaikan dengan fungsi ginjal pasien yang dapat dilihat dari kadar kreatinin serum dan klirens kreatinin (Leekha *et al.*, 2011).

Selain usia, riwayat penggunaan antibiotik juga sangat penting untuk diketahui. Riwayat penggunaan antibiotik digunakan untuk mengetahui pasien telah menggunakan antibiotik apa saja sebelum dilakukan terapi antibiotik selanjutnya, hal ini bertujuan mengetahui kemungkinan terjadinya resistensi pada antibiotik tertentu yang telah dikonsumsi sebelumnya, sehingga dapat dipilih antibiotik yang berasal dari kelas yang berbeda. Selain untuk mengetahui kemungkinan terjadinya resistensi terhadap antibiotik tertentu riwayat penggunaan antibiotik juga digunakan untuk mengetahui adanya alergi yang disebabkan oleh antibiotik tertentu. Antibiotik yang paling sering menyebabkan terjadinya alergi adalah antibiotik pada golongan penisilin. Alergi terhadap antibiotik golongan penisil dapat menyebabkan alergi silang terhadap antibiotik yang memiliki cincin beta laktam seperti antibiotik pada golongan sefalosporin dan juga karbapenem. Maka pada pasien yang mengalami alergi yang disebabkan oleh penisilin, lebih baik diberikan terapi antibiotik dari golongan non beta laktam (Oliphant, 2016; Leekha *et al.*, 2011).

Lokasi terjadinya infeksi perlu diketahui sehingga dapat diperkirakan bakteri apakah yang sering menginfeksi pada lokasi tersebut, selain itu dengan mengetahui lokasi infeksi maka dapat digunakan sebagai pertimbangan antibiotik apakah yang dapat bekerja secara efektif di lokasi tersebut, dan digunakan sebagai pertimbangan pemilihan rute pemberian, karena tidak semua antibiotik dapat sampai ke lokasi infeksi dengan mudah melalui rute per oral (Oliphant, 2016; Leekha *et al.*, 2011).

Kesehatan organ eliminasi obat perlu diperhatikan karena apabila terjadi gangguan fungsi dari organ eliminasi obat seperti gangguan pada hati dan ginjal

maka akan menyebabkan penumpukan obat dalam tubuh sehingga meningkatkan resiko toksisitas. Sehingga apabila telah terjadi gangguan fungsi ada kedua jenis organ tersebut maka pemberian dosis antibiotik sebaiknya dilakukan penyesuaian. Selain itu perlu penyesuaian dosis juga dilakukan apabila pasien mengonsumsi antibiotik bersama dengan obat lain yang menghambat atau meninduksi kerja enzim metabolisme obat seperti obat golongan rifampin dan fenitoin. Penggunaan antibiotik pada ibu hamil sebaiknya dilakukan secara hati-hati karena terdapat beberapa antibiotik yang bersifat teratogenik pada janin, antibiotik tersebut adalah antibiotik golongan kuinolon, tetrasiklin, dan sulfonamide. Penggunaan antibiotik pada ibu hamil sebaiknya dilakukan penyesuaian dosis karena kondisi tubuh pada saat hamil dapat meningkatkan volume distribusi dan klirens antibiotik. Selain fungsi organ eliminasi serta kehamilan, kepatuhan pasien dalam meminum obat juga perlu diperhatikan untuk mencapai efek terapi yang diinginkan (Oliphant, 2016).

2.3.2 Faktor Obat

Dalam pemilihan antibiotik terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan seperti spektrum aktivitas, efek pada flora normal, dosis yang tepat, efek samping, interaksi obat, farmakokinetik – farmakodinamik obat, dan harga. Penggunaan antibiotik dengan spektrum yang luas tidak hanya mengakibatkan kematian pada bakteri penyebab infeksi, namun juga dapat menyebabkan kematian pada flora normal dalam tubuh, keadaan ini memicu terjadinya infeksi sekunder pada pasien (Oliphant, 2016).

Efek samping serta interaksi antibiotik dengan obat lain merupakan salah satu faktor penting yang harus diperhatikan saat proses pemilihan antibiotik yang sesuai. Apabila terdapat pilihan antibiotik dengan efikasi yang sama namun memiliki resiko terjadinya efek samping yang lebih rendah maka sebaiknya antibiotik tersebutlah yang lebih diutamakan untuk diberikan. Mengenai interaksi antibiotik terhadap obat lain, berkaitan dengan pendosisan antibiotik itu sendiri (Oliphant, 2016).

Dalam pemilihan antibiotik yang tepat maka perlu memperhatikan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Untuk antibiotik yang memiliki bioavailabilitas yang tinggi maka rute pemberian secara per oral dapat diberikan,

namun apabila antibiotik memiliki bioavailabilitas yang kurang baik melalui rute per oral maka, sebaiknya pemberian antibiotik diberikan melalui intra vena. Untuk antibiotik yang dapat diekskresikan dalam bentuk aktif nya, maka keadaan ini dapat dimanfaatkan untuk mengatasi infeksi pada lokasi antibiotik diekskresikan (Oliphant, 2016). Administrasi juga sebagai salah satu faktor yang tidak kalah penting untuk diperhatikan sebagai pertimbangan pemilihan antibiotik yang sesuai. Untuk pasien yang lemah bahkan tidak sadarkan diri sebaiknya rute intra vena lebih dianjurkan dibandingkan dengan rute per oral. Selain administrasi, durasi pemberian antibiotik sangatlah penting untuk diperhatikan agar menekan resiko terjadinya resistensi (Reese, 2000).

2.4 Tinjauan Resistensi Antibiotik

2.4.1 Definisi Resistensi

Resistensi antibiotik merupakan keadaan dimana antibiotik mengalami penurunan sensitifitasnya untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Resistensi sendiri terjadi karena beberapa faktor seperti penggunaan antibiotik diluar indikasi, pertumbuhan serta perkembangan mikroorganisme, dan terjadinya mutasi gen (WHO, 2012). Resistensi adalah keadaan dimana pada dosis normal / pada dosis seharusnya antibiotik tidak dapat menghambat atau memberikan daya hambat minimalnya terhadap pertumbuhan bakteri. Terdapat istilah *multiple drug resistance* dan *cross resistance*. *Multiple drug resistance* adalah resistensi pada dua atau lebih obat, sedangkan *cross resistance* adalah resistensi yang diikuti dengan resistensi obat lain yang belum pernah diberikan (Tripathi, 2003).

2.4.2 Mekanisme Resistensi

Resistensi adalah keadaan dimana bakteri dapat menurunkan efek kerja antibiotik terhadap bakteri itu sendiri. Terdapat beberapa cara bakteri mengalami resistensi antibiotik (Drlica & Perlman, 2011):

- 1) Merusak antibiotik dengan enzim yang diproduksi bakteri.
- 2) Mengubah reseptor titik tangkap antibiotik.
- 3) Mengubah fisiko-kimiawi target sasaran antibiotik pada sel bakteri.
- 4) Antibiotik tidak dapat menembus dinding sel, akibat perubahan sifat dinding sel bakteri.

- 5) Antibiotik masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel.

2.4.3 Faktor Penyebaran Resistensi Antibiotik

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi peningkatan resistensi Antibiotik (Kemenkes RI, 2011):

- 1) Penggunaan antibiotik yang tidak rasional seperti pemberian antibiotik dengan dosis rendah dan tidak adekuat, durasi pemberian terlalu singkat dan diagnosa yang kurang tepat.
- 2) Pemahaman pasien yang kurang tepat terhadap terapi antibiotik. *Self medication* dengan pemahaman yang kurang tepat terhadap maksud pemberian terapi antibiotik sehingga tak jarang pasien flu, batuk pilek, demam yang mana keadaan ini disebabkan oleh virus diberikan antibiotik. Pasien dengan status ekonomi atas cenderung meminta antibiotik dengan harga mahal dengan asumsi semakin mahal semakin baik, yang mana sebenarnya asumsi ini tidak sepenuhnya benar.
- 3) Peresepan pada diagnosa awal bakteri penyebab infeksi yang belum diketahui menyebabkan peningkatan peresepan. Pada kasus ini disebabkan karena tidak banyak klinisi terlatih untuk menentukan antibiotik yang tepat serta tatalaksananya.
- 4) Penggunaan monoterapi meningkatkan resiko terjadinya resistensi
- 5) Penggunaan antibiotik di rumah sakit yang massif di Rumah Sakit. Apabila keadaan ini diikuti dengan tingkat pasien yang rentan terhadap infeksi memicu peningkatan resiko terjadinya infeksi nosokomial.
- 6) Mudah nya memperoleh antibiotik di kalangan masyarakat awam (Bisht et al,2009).
- 7) Lemahnya pengawasan pemerintah, serta peningkatan mutu obat dan pengendalian penyebaran infeksi yang kurang dari pihak terkait (Kemenkes RI, 2011).

Terdapat dua macam mekanisme terjadinya resistensi antibiotik (Kemenkes RI, 2011):

- 1) Mekanisme *Selection Pressure*: Pada bakteri resisten dengan kecepatan berkembang secara duplikasi 20-30menit, pada hari ke dua tubuh pasien

telah dipenuhi dengan bakteri resisten. Keadaan ini mempersulit penanganan infeksi pada pasien.

- 2) Persebaran resistensi bakteri resisten terhadap bakteri non resisten melalui plasmid. Persebarannya bisa terjadi antar bakteri atau antar pasien.

Satuan yang digunakan untuk menunjukkan angka resistensi adalah satuan Kadar Hambat Minimum (KHM) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) adalah kadar minimum pemberian antibiotik yang dapat memberikan efek. Indikator yang memberikan gambaran terjadinya sebuah resistensi antibiotik adalah terjadinya peningkatan nilai KHM antibiotik (PPRA RSSA, 2016).

2.4.4 Upaya Pengendalian Resistensi

Terdapat dua cara pencegahan penyebaran resistensi menurut Kemenkes RI 2011:

- 1) Untuk menangani penyebaran bakteri akibat *selection pressure* dilakukan penggunaan antibiotik yang bijak (*Prudent use of antibiotic*). Penggunaan antibiotik yang bijak disini adalah mengutamakan penggunaan antibiotik berspektrum sempit, dengan indikasi yang tepat, dosis yang adekuat, serta rentang waktu dan lama pemberian yang tepat (PPRA RSSA, 2016).

Prinsip penggunaan antibiotik yang bijak sebagai berikut:

- a. Mengutamakan penggunaan antibiotik lini pertama
- b. Pembatasan penggunaan antibiotik dengan cara menerapkan penggunaan antibiotik dan wewenang penggunaan antibiotik tertentu secara terbatas
- c. Pemilihan terapi antibiotik harus didasarkan pada :
 - Spektrum bakteri penyebab infeksi dan tingkat kepekaannya
 - Bakteri yang diperkirakan menyebabkan infeksi atau hasil pemeriksaan mikrobiologi
 - Profil farmakokinetik dan farmakodinamika antibiotik
 - Dilakukan de-eskalasi setelah dilakukan pengkajian hasil pemeriksaan mikrobiologi dan *Cost effective*
- 2) Untuk menangani penyebaran bakteri akibat persebaran melalui plasmid dilakukan peningkatan ketaatan prinsip kewaspadaan standar (*Universal Precaution*)

Strategi Indonesia dalam menanggulangi peningkatan resistensi antimikroba akibat penggunaan antibiotik yang tidak rasional dilakukan pada

beberapa lapisan yang pertama adalah regulasi/kebijakan. Pada regulasi/kebijakan dilakukan pembatasan penyediaan antimikroba (khususnya antibiotika) melalui kebijakan FORNAS, standar dan pedoman (seperti Pedoman Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) di RS dan pedoman umum penggunaan antibiotik), Regulasi dan kebijakan bidang produksi, distribusi dan penyerahan obat. Yang kedua adalah edukasi/pembinaan. Dan yang terakhir adalah manajerial, dalam manajerial dilakukan monitoring dan evaluasi penggunaan antimikroba (Kemenkes RI, 2018).

2.5 Tinjauan ATC/DDD

2.5.1 Definisi ATC/DDD

Defined Daily Dosis (DDD) diasumsikan sebagai dosis pemeliharaan rata-rata penggunaan obat per hari pada orang dewasa. Hanya satu DDD yang digunakan pada satu rute administrasi tiap obat berkode ATC. DDD merupakan dosis yang jarang atau tidak pernah diresepkan karena DDD merupakan rata rata dari dua atau lebih dosis yang sering diresepkan. DDD digunakan sebagai unit pengukur sehingga tidak harus sama dengan *Prescribed Daily Dose* (PDD) yang mana PDD didasarkan pada karakteristik dan kebutuhan pasien akan obat yang berbeda-beda. Nilai DDD memberikan perkiraan kasar penggunaan obat bukan suatu unit yang menggambarkan penggunaan obat secara aktual. DDD merupakan unit pengukuran tetap yang tidak tergantung pada harga, mata uang, ukuran paket dan kekuatan yang memungkinkan peneliti menilai tren penggunaan obat antar populasi yang berbeda (WHO, 2018).

DDD digunakan hanya untuk obat berkode ATC, dan tidak digunakan untuk obat baru. DDD dapat digunakan setidaknya pada obat yang sudah disetujui dan telah dipasarkan di satu Negara. Terdapat beberapa kelompok obat yang tidak memiliki kode ATC tetap dapat menggunakan DDD seperti obat herbal yang tidak terdapat dalam index ATC. Sedangkan pada zat yang dinindikasikan untuk penyakit langka sebaiknya tidak menetapkan dengan DDD (WHO, 2018).

Ketika DDD baru digunakan untuk obat dengan bahan aktif tunggal, dalam menentukan gambaran umum penggunaan bahan aktif tersebut dibutuhkan berbagai macam sumber. Sedangkan untuk produk kombinasi penetapan DDD

diasumsikan bahwa kombinasi tersebut digunakan sebagai satu keastuan dosis harian untuk mendapatkan efek terapi yang diinginkan.

2.5.2 Manfaat Sistem ATC/DDD

Tujuan dari methodology ATC/DDD adalah sebagai alat untuk menghasilkan statistik penggunaan obat dengan kualitas yang baik, dapat digunakan dan dapat dibandingkan. ATC/DDD dapat diaplikasikan pada (WHO, 2018):

1) **Standarisasi Nasional pada Produk Obat :**

Di beberapa Negara sistem klasifikasi ATC digunakan untuk mengklasifikasikan produk obat dengan standar nasional, sehingga terbentuk daftar produk obat nasional berkode ATC.

2) **Klasifikasi Produk Obat Secara Internasional:**

Sistem Klasifikasi obat memberikan gambaran ketersediaan obat di suatu Negara atau suatu daerah yang merupakan syarat penggunaan obat secara nasional maupun internasional.

3) **Kebijakan Kesehatan:**

Data penggunaan obat secara nasional atau wilayah digunakan untuk meningkatkan kualitas penggunaan obat dalam sebuah populasi. Hal ini dikarenakan dengan adanya data penggunaan obat dapat digunakan sebagai alat perencanaan, pemantauan, dan evaluasi kebijakan penggunaan obat.

4) **Farmakoepidemiologi / Penelitian Pemanfaatan Obat:**

Data ATC/DDD dapat memberikan informasi mengenai perkembangan penggunaan obat, sehingga tren penggunaan obat dapat digambarkan dengan data ATC/DDD.

Manfaat Penggunaan Data DDD :

- a. Untuk memeriksa perkembangan penggunaan obat
- b. Sebagai perbandingan penggunaan obat di ruang lingkup Internasional
- c. Untuk mengevaluasi efek interfensi penggunaan obat
- d. Mendokumentasikan intensitas terapi relative dari berbagai kelompok obat
- e. Mengikuti perkembangan penggunaan obat pada tingkat tertentu kelompok obat
- f. Memberikan evaluasi efek pengaturan dan interfensi pola persepan.

2.5.3 Sistem Klasifikasi ATC

Sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dibagi menjadi 5 level yang berbeda. Level pertama didasarkan pada target anatomi obat bekerja. Level ke-2 adalah tingkatan yang menggolongkan obat berdasarkan efek terapi yang berbeda. Level ke3 adalah penggolongan berdasarkan cara kerja obat. Level 4 adalah sub kelompok kimia, dan level 5 adalah substansi kimia. Berikut contoh system pengklasifiasian ATC (WHO, 2019).

Klasifikasi ATC untuk metformin (WHO, 2019).

Level 1	A	Saluran pencernaan dan metabolisme
Level 2	A10	Obat yang digunakan dalam diabetes
Level 3	A10B	Obat penurun glukosa darah, tidak termasuk insulin
Level 4	A10BA	Biguanides
Level 5	A10BA02	Metformin

Tidak semua jenis obat memiliki kode ATC sehingga dapat diukur menggunakan DDD. Hanya obat-obat yang memenuhi kriteria saja yang dapat memiliki kode ATC. Kriteria tersebut meliputi untuk bahan etntitas kimia atau biologis yang akan di lisensikan harus sudah dipasarkan setidaknya dalam satu Negara, jika etntitas kimia atau biologi sudah berlisensi maka perlu adanya *International Nonproprietary Names* (INN). Sedangkan untuk obat herbal lisensi diberikan apabila kemanjuran, keamanan dan kualitasnya telah terjamin. Terdapat beberapa jenis obat yang tidak masuk kedalam system ATC seperti Produk obat tradisional, homeopati dan jamu komplementer (WHO, 2019).

Sistem klasifikasi ATC memiliki beberapa prinsip, prinsip yang pertama adalah kelas farmakologi, mengingat satu jenis obat terkadang digunakan untuk beberapa jenis indikasi sehingga biasanya hanya satu jenis indikasi yang ditetapkan menggunakan kode ATC. Pengkodean ini lebih disesuaikan dengan mekanisme aksi dari pada efek terapinya. Prinsip yang kedua adalah hanya satu kode ATC untuk setiap rute administrasi misalnya untuk obat-obat dengan rute oral yang menggunakan bahan dan kekuatan yang serupa akan diberikan satu kode ATC yang sama. Prinsip yang ketiga adalah apabila terdapat obat dengan kekuatan, rute administrasi yang berbeda dan jelas memiliki efek terapi yang berbeda maka obat tersebut dapat memiliki lebih dari satu kode ATC. Prinsip

yang ketiga untuk obat yang tidak memiliki kode ATC level 4 yang jelas, maka obat tersebut akan dimasukkan kedalam level X (WHO, 2019).

Sistem pengklasifikasian ATC untuk kombinasi bahan obat, apabila dua obat memiliki bahan aktif yang berbeda maka akan memiliki kode ATC yang berbeda. Pada suatu obat terdapat berbagai macam bahan tambahan untuk memperthankan stabilitas obat, maka keadaan ini tidak dikatakan sebagai kombinasi obat. Contoh kombinasi obat adalah kombinasi antara analgesik dan spasmodik karena efek spasmodiknya yang lebih menonjol maka kombinasi ini diberikan satu kode ATC yaitu A03 untuk gastrointestinal fungsi. Prinsip klasifikasi pada obat kombinasi didasarkan pada penggunaan terapi utama obat (WHO, 2019).

2.5.4 Perhitungan DDD

Perhitungan kuantitas penggunaan Obat dalam dosis harian di Rumah Sakit menggunakan perhitungan *Defined Daily Doses (DDD)/100 patient days* (Kemenkes, 2011). DDD/100 *patient days* diterapkan untuk penggunaan obat termasuk antibiotik pada pasien rawat inap. Rawat inap yang dimaksud disini adalah pasien yang dirawat di rumah sakit dan ruang gerak pasien tidak jauh dari tempat tidur (WHO, 2016).

Tahap tahap pengumpulan sumber data dalam perhitungan kuantitas penggunaan obat Antibiotik di Rumah Sakit menggunakan DDD/100 *patient days* sebagai berikut:

- 1) Mendata jumlah pasien yang menggunakan terapi antibiotik
- 2) Mendata lama pasien dirawat di ruang rawat inap (*total length of stay*) untuk semua pasien.
- 3) Menghitung jumlah penggunaan obat Antibiotik pasien dalam satuan gram saat dirawat di ruang rawat inap.
- 4) Mencari data standar penggunaan obat Antibiotik DDD WHO dalam satuan gram.
- 5) Dilakukan perhitungan penggunaan obat Antibiotik pada pasien rawat inap menggunakan perhitungan DDD/100 *patient days*.

Berikut adalah rumus perhitungan kuantitas penggunaan obat Antibiotik di Rumah Sakit menggunakan DDD/100 *patient days*

$$\text{DDD} / 100 \text{ patient-days} = \frac{(\text{Jumlah gram AB yang digunakan oleh pasien}) \times 100}{\text{standar DDD WHO dalam gram} \times (\text{total LOS})}$$

DDD berbeda dengan Dosis Harian (*Prescribed Daily Dose* (PDD)), karena DDD merupakan sebuah asumsi penggunaan dosis harian dalam sebuah populasi, sedangkan PDD merupakan dosis harian per individu yang disesuaikan dengan karakteristik masing masing individu (WHO, 2018).

Penggunaan metode ATC/DDD ditujukan untuk mengetahui kuantitas penggunaan suatu obat, bukan sebagai tolak ukur kualitas suatu obat. Sehingga metode ini digunakan untuk membandingkan hasil temuan penggunaan obat dengan ATC/DDD yang dapat menjelaskan bagaimana antibiotik telah digunakan (Mey, 2018).

Tabel II.1 Contoh perhitungan DDD / 100 *patient days*

Tabel 11. Contoh perhitungan DDD / 100 patient-days					
No	Nama Antibiotik	DDD Standar WHO (gram)	Total DDD Pasien di RS (gram)	LOS Pasien (Hari)	DDD / 100 <i>patient-days</i>
1.	Seftriakson	2	1476	1737	42.49
2.	Amoksisilin	1	251.5		14.48
3.	Tetrasiklin	1	58.5		3.37
Total DDD / 100 <i>patient-days</i>					60.34

Keterangan : $\text{DDD} / 100 \text{ patient-days} = \frac{(\text{Jumlah gram AB yang digunakan oleh pasien}) \times 100}{\text{standar DDD WHO dalam gram} \times (\text{total LOS})}$

2.6 Tinjauan metode Gyssens

Metode yang dapat digunakan untuk mengevaluasi penggunaan obat secara kualitatif adalah metode *Gyssens*. Metode ini merupakan metode yang digambarkan berupa bagan yang mengevaluasi beberapa hal mengenai kualitas penggunaan obat seperti ketepatan indikasi antibiotik, ada tidaknya antibiotik pilihan yang lebih efektif, lebih aman/tidak toksik, lebih murah, dan memiliki spectrum yang lebih sempit, selain itu evaluasi *Gyssens* juga mengevaluasi dosis

yang diberikan, lama pengobatan, rentang dan jalur, serta waktu pemberian obat (Rumende,2019).

Diagram gyssen harus digunakan secara berurutan dimulai dari Kategori VI agar diperoleh hasil evaluasi yang lengkap dan tidak terdapat parameter yang tertinggal.

Bila data tidak lengkap, berhenti di kategori VI

Yang dimaksudkan data tidak lengkap adalah data yang tertera pada rekam medis dimana tidak ada data pasien, data klinis dan laboratorium (parameter SIRS), diagnosis kerja, atau halaman rekam medis hilang sehingga tidak dapat di evaluasi. Apabila data lengkap, dapat dilanjutkan ke pertanyaan selanjutnya, apakah antibiotik diindikasikan?

1) Bila tidak ada indikasi pemberian Antibiotik, berhenti di kategori V.

Indikasi adanya infeksi ditunjukkan dengan sindrom klinis yang mengarah pada keterlibatan bakteri. Pada awal mula infeksi ditandai dengan demam, namun demam tidak selalu diakibatkan oleh infeksi, oleh karena itu pengetahuan tentang penyakit infeksi, dilihat dari parameter klinis tertentu sehingga dapat menentukan apakah pasien membutuhkan antibiotik atau tidak. Apabila terindikasikan, lanjutkan dengan pertanyaan, apakah pemilihan Antibiotik sudah tepat?

2) Bila ada pilihan Antibiotik lain yang lebih efektif, berhenti di kategori IVa

Awal pemberian antibiotik dimulai dalam situasi ketidakpastian bakteri penyebab dari infeksi, oleh karena itu diberikan terapi empiris. Bila infeksi yang dialami berat, dapat dilakukan kombinasi. Pilihan Antibiotik yang lebih efektif didasarkan pada hasil pemeriksaan mikrobiologi lalu diberikan terapi Antibiotik yang berlaku. Apabila tidak ada, pertanyaan selanjutnya adalah apakah ada alternatif lain yang kurang toksik?

3) Bila ada pilihan antibiotik alternatif yang kurang toksik, berhenti di kategori IVb

Penyesuaian toksisitas disesuaikan dengan kondisi pasien masing-masing misalnya kelainan pada ginjal untuk itu, untuk menghindari hal tersebut peresepan dilakukan penyesuaian (Gyssens, 2005). Apabila tidak toksik apakah ada alternatif lain lebih murah?

- 4) Bila ada antibiotik yang lebih murah daripada yang diberikan, berhenti di kategori IVc .
- 5) Bila tidak ada, pertanyaan selanjutnya adalah apakah ada alternatif lain yang spektrum lebih sempit?
- 6) Bila ada antibiotik lain dengan spektrum lebih sempit, berhenti di kategori IVd

Apabila tidak ada alternatif lain yang spektrum aktivitasnya lebih sempit, dilanjutkan dengan pertanyaan, apakah durasi antibiotik yang diberikan terlalu panjang/singkat?

- 7) Lama pemberian antibiotik dinilai sesuai *guideline* yang ada yaitu
Apabila durasi pemberian Antibiotik terlalu panjang, berhenti di kategori IIIa. Namun bila durasi pemberian Antibiotik terlalu singkat, berhenti di kategori IIIb. Apabila tidak, dilanjutkan dengan pertanyaan mengenai dosis. Apakah dosis sudah benar?
- 8) Bila dosis pemberian Antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIa
Dosis pemberian Antibiotik harus diatas MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) dapat dikatakan optimal. Selain itu, dosis yang diberikan harus Bila dosisnya sudah tepat, dilanjutkan pertanyaan apakah interval saat pemberian Antibiotik sudah tepat?
- 9) Bila interval tidak tepat, berhenti di kategori IIb
Penentuan interval dapat dilihat dari waktu paruh dan mekanisme aksi dari obat. Bila interval pemberian antibiotik sudah tepat, dilanjutkan pertanyaan apakah rute pemberian antibiotik sudah tepat?
- 10) Bila rute pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori IIc
Pemberian secara intravena dapat digunakan pada pasien dengan masalah yang berat. Selanjutnya bisa disesuaikan bila dibutuhkan terapi oral dengan respon klinik dan fungsi saluran pencernaan yang baik. Apabila rute pemberian sudah tepat, dilanjutkan pada waktu pemberian antibiotik apakah sudah tepat?
- 11) Bila waktu pemberian tidak tepat, berhenti di kategori I
- 12) Bila antibiotik tidak termasuk kategori I sampai dengan VI, Antibiotik tersebut merupakan katagori 0 atau rasional.